

hy
2-20
#3

1c808 U.S. PTO
09/729460
12/05/00

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

KOLTER et al.

Serial No. Not assigned

Filed: With application

For: THE USE OF A FILM COATING AS TASTE-MASKING COATING OF
ORAL DOSAGE FORMS

CLAIM TO PRIORITY

Hon. Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in Germany under the International (Paris) Convention for the Protection of Industrial Property (Stockholm Act July 14, 1967) is hereby requested and the right of priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby claimed.

Germany: 199 61 897.6

Filed : December 20, 1999

A certified copy of the priority document is attached.

Respectfully submitted,

KEIL & WEINKAUF



Herbert B. Keil
Reg. No. 18,967

1101 Connecticut Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20036
(202) 659-0100



lx
2-2-01
#3



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

199 61 897.6

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Anmeldetag:

20. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber:

BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/DE

Bezeichnung:

Verwendung eines Filmüberzuges als geschmacks-
maskierendes Coating von pharmazeutischen Dar-
reichungsformen

IPC:

A 61 K 9/24

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 4. Oktober 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Jerofsky

Patentansprüche

1. Verwendung eines Filmüberzuges bestehend aus
- 5
- a) Polyvinylacetat
 - b) hydrophilen Zusätzen
 - c) weiteren, üblichen Coatingbestandteilen
 - d) sowie gegebenenfalls einer physiologisch verträglichen
- 10 Säure
- als geschmacksmaskierendes Coating für pharmazeutische Darreichungsformen.
- 15 2. Verwendung eines Filmüberzuges gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophilen Zusätze ausgewählt sind aus der Gruppe der filmbildenden wasserlöslichen Polymeren, und/oder der Gruppe der wasserunlöslichen, aber quellenden Polymeren und/oder der Gruppe der sehr feinteiligen
- 20 Puderungsmittel.
3. Verwendung eines Filmüberzuges gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die filmbildenden wasserlöslichen Polymere ausgewählt sind aus der Gruppe der
- 25 Poly(vinylactame), Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylalkohole oder Cellulosederivate, als wasserunlösliche, aber stark quellende Polymere quervernetzte Poly(vinylactame), Cellulose bzw. Cellulosederivate oder Stärkederivate und als feinteilige Puderungsmittel hoch-
- 30 disperse Kieselsäuren, feinteilige Stärken, feinteilige Cellulosen oder feinteilige Salze der Phosphorsäure.
4. Verwendung des Filmüberzuges gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis
- 35
- a) 50 bis 90 % Polyvinylacetat
 - b) 10 bis 75 % hydrophile Zusätze
 - c) 0 bis 20 % weitere, übliche Coatingbestandteile
 - d) und gegebenenfalls 0 bis 30 % einer physiologisch
- 40 verträglichen Säure
- beträgt.

2

5. Verwendung des Filmüberzuges gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis des Coatingmaterials a : b 1 : 0,1 bis 1 : 0,75 beträgt.
- 5 6. Verwendung des Filmüberzuges gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das geschmacksmaskierende Coating 5 bis 25 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der überzogenen Formlinge umfaßt.
- 10 7. Pharmazeutische Zubereitungen mit einem wirkstoffhaltigem Kern und einem geschmacksmaskierenden Überzug bestehend aus
- 15 a) Polyvinylacetat
b) hydrophilen Zusätzen
c) weiteren, üblichen Coatingbestandteilen
d) sowie gegebenenfalls einer physiologisch verträglichen Säure oder Base.
- 20 8. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie die folgenden Stoffe bezogen auf das Gewicht des Kernes enthält
- 25 a) 30 bis 98 % Wirkstoff
b) 2 bis 70 % Bindemittel
c) 0,1 bis 5,0 % Emulgator sowie gegebenenfalls
d) 2 bis 30 % Sprengmittel
e) und gegebenenfalls 0 bis 20 % einer physiologisch verträglichen Säure oder Base.
- 30 9. Pharmazeutische Zubereitungen nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff Acetaminophen, Ibuprofen, Naproxen, Chlorpheniramin, Dextromethorphan, Acetylsalicylsäure, Loperamid, Pseudoephedrin, Diphenhydramin, Famotidin, Cimetidin, Ranitidin, Nizatidin, Salze oder Kombinationen davon enthalten.
- 35
10. Geschmacksmaskierte pharmazeutische Darreichungsform, erhältlich durch Verpressung mindestens einer Zubereitung gemäß den Ansprüchen 7 bis 9 mit üblichen Tablettierhilfsstoffen.
- 40
11. Geschmacksmaskierte pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Tablettiermischung 0 bis 40 % einer physiologisch verträglichen Säure oder Base zugesetzt werden.
- 45

3

12. Verfahren zur Herstellung einer geschmacksmaskierten pharmazeutischen Darreichungsform, umfassend die Schritte.

- 5 a) Herstellung von arzneistoffhaltigen Formlingen aus
Wirkstoff, Bindemittel, Sprengmittel und Emulgator,
b) Coating von arzneistoffhaltigen Formlingen mit dem
Filmüberzug gemäss Anspruch 1 und
c) Verpressung des gecoateten Arzneistoffes mit üblichen
Tablettierhilfsstoffen.

10

15

20

25

30

35

40

45

Verwendung eines Filmüberzuges als geschmacksmaskierendes Coating von pharmazeutischen Darreichungsformen

5 Beschreibung

- Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Filmüberzuges, enthaltend Polyvinylacetat, hydrophile Zusätze aus der Gruppe der filmbildenden wasserlöslichen Polymere, der
- 10 wasserunlöslichen, quellenden Polymere und/oder der Gruppe der feinteiligen Puderungsmittel als geschmacksmaskierendes Coating von pharmazeutischen Darreichungsformen, sowie ein Verfahren zur Herstellung solcher Darreichungsformen.
- 15 Orale Darreichungsformen werden vom Patienten in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Kapseln und Tabletten eingenommen, wobei den festen Formen aufgrund ihrer guten Dosierbarkeit, Verpackung, Transportfähigkeit, Haltbarkeit und zuletzt der einfachen Einnahme die größte Bedeutung zukommt.
- 20 Viele Arzneistoffe schmecken bitter, von daher muß entweder der Kontakt des Arzneistoffes mit der Mund- und Rachenschleimhaut verhindert werden oder der bittere Geschmack überdeckt werden.
- Bei festen Darreichungsformen, die unzerkaut geschluckt werden,
- 25 kann die gesamte Darreichungsform geschützt werden z.B. durch die Abfüllung in Kapseln, durch Auftrag einer Coatingschicht auf die Tablette bzw. die Herstellung von Tabletten mit hoher Bruchfestigkeit und langsamem Zerfall. Diese Art der Geschmacks-maskierung ist aber nicht anwendbar bei Darreichungsformen, die
- 30 vor oder bei der Applikation zerstört werden, z.B. durch Zerkauen oder Auflösen/Dispergieren in Wasser. Kinder, ältere Menschen und viele andere Patienten haben Probleme, Tabletten und Kapseln unzerstört einzunehmen.
- 35 Arzneistoffe, bei denen die Dosierung eine kleine, leicht schluckbare Tablette nicht zuläßt, sollten als flüssige Darreichungsform oder als kaubare Tablette angeboten werden. Wünschenswert ist die letztere Variante, da flüssige Darreichungsformen die oben beschriebenen Vorteile nicht aufweisen.
- 40 Ein bekanntes Problem bei Kautabletten ist das Auftreten des schlechten Geschmacks des Wirkstoffs während des Kauvorgangs. Der Geschmack des Wirkstoffs kann durch Zusatz von Aromastoffen und Süßungsmitteln verbessert werden, so dass während des Kau-
- 45 vorgangs der bittere Geschmack überdeckt wird. Um eine ausreichende Maskierung des Wirkstoffs mit Aromastoffen und Süßungsmitteln während des Kauvorgangs zu erhalten, wird oft ein hoher

2

Anteil jener Stoffe benötigt, so dass auf diese Art lediglich die Herstellung von Tabletten mit geringer Wirkstoffkonzentration möglich ist.

- 5 Anwendung findet diese Methode der Geschmacksmaskierung bei Darreichungsformen für Kinder, bei denen die Wirkstoffkonzentration niedrig ist und somit der Anteil an Aromastoffen und Süßungsmitteln, die für eine Maskierung notwendig sind, die Tablette nicht ungewöhnlich groß werden läßt. Bei vielen Wirkstoffen z.B.
- 10 Ibuprofen ist aufgrund des dominierenden Geschmacks mit dieser Methode keine ausreichende Maskierung möglich.

- Eine weitere Möglichkeit, den Geschmack des Wirkstoffs während des Kauvorganges zu maskieren ist das Coating. Arzneistoffhaltige
- 15 Formlinge werden mit einem geschmacksmaskierenden Coating überzogen und anschließend zu Tabletten verpresst. Während des Kauvorgangs der Tablette wird durch die Umhüllung die Freisetzung des Wirkstoffs verhindert, so dass kein bitterer Geschmack entsteht. Nach dem Schlucken der zerkauten Tablette ist eine
- 20 schnelle Freisetzung des Wirkstoffs erwünscht, um eine Verzögerung des Wirkungseintritts zu vermeiden.

- Ein Überzug zur Herstellung von Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung wird in US-Patent 4415547 beschrieben. Pellets
- 25 werden mit einer organischen Sprühlösung bestehend aus einem hydrophilen Polymer (PVP), einem hydrophoben Polymer (Ethylcellulose) und weiteren üblichen Coatingbestandteilen überzogen und anschließend unter Einarbeitung weiterer Hilfsstoffe zu Tabletten verpresst.

- 30 Das Patent EP 317274 beschreibt einen geschmacksmaskierenden Überzug basierend auf Celluloseacetat oder Celluloseacetatbutyrat und Polyvinylpyrrolidon. Die Polymere werden in organischen Lösungsmitteln gelöst, wobei der Feststoffgehalt der Sprühlösung
- 35 zwischen 8 und 10% liegt. Die für die Geschmacksmaskierung notwendige Auftragsmenge wird mit 12-15 Gew.% angegeben.

- Patent EP 523847 erläutert eine Polymermischung bestehend aus Methylaminoethylmethacrylat und neutralem Methacrylsäureester und
- 40 einem Celluloseester sowie PVP. Eine 10%ige, organische Lösung wird auf die zu überziehende pharmazeutisch wirksame Zusammensetzung aufgesprüht.

- Eine Kombination von hydrophobem Polymer (EA:MMA) und wasserun-
- 45 löslichem, aber quellendem Polymer wird zur Geschmacksmaskierung in Patent EP 570606 eingesetzt. Der Zusatz des wasserunlöslichen Polymers hat außerdem die Aufgabe, die Klebrigkeit des hydro-

3

phoben Polymers zu reduzieren, so dass eine Adhesion der gecoateten Partikel vermieden wird.

Die hier angeführten Überzugsmaterialien haben den Nachteil, daß sie eine nur sehr geringe Elastizität aufweisen. Bei starken mechanischen Belastungen der gecoateten Partikel kann es während des Press- oder Kauvorgangs der Tablette im Mund zu Rißbildungen kommen, durch die während der Mundpassage Wirkstoff diffundiert und einen bitteren Geschmack entstehen läßt.

10

Neben der schlechten Geschmacksmaskierung führen viele dieser Filmüberzüge zu Verarbeitungsproblemen, wie z.B. Zusammenkleben der Pellets oder Kristalle.

15 Außerdem werden die meisten der schon für die Geschmacksmaskierung beschriebenen Polymere in organische Lösungsmittel eingearbeitet. Nachteile organischer Sprühlösungen sind bekannterweise die hohen Kosten, die Risiken für Mensch und Umwelt und nicht zuletzt der Verbleib einer Restmenge in der Arzneiform.

20

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Polymerisat zur Geschmacksmaskierung von pharmazeutischen Darreichungsformen bereitzustellen, das die oben angeführten Nachteile nicht aufweist.

25

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst, durch die Verwendung eines Filmüberzuges enthaltend

- a) Polyvinylacetat
- 30 b) hydrophile Zusätze
- c) weitere übliche Coatingbestandteile
- d) gegebenenfalls eine physiologisch verträgliche Säure

Coatings basierend auf Polyvinylacetat und hydrophilen Zusätzen zur Geschmacksmaskierung von arzneistoffhaltigen Formlingen, können direkt appliziert oder anschließend mit weiteren üblichen Tablettierhilfsstoffen zu Tabletten verpreßt werden. Die Polyvinylacetatdispersionen werden ohne organische Lösungsmittel hergestellt und weisen somit den Vorteil des hohen Feststoffgehalts einer wässrigen Dispersion auf, was zu einer kürzeren Prozesszeit und somit zu erheblichen Einsparungen von Energie und Zeit führt.

Gegenüber Lösungen besitzen sie außerdem den Vorteil des hohen Feststoffanteils der Sprühsuspension, was zu einer kürzeren Prozesszeit und somit zu einer Einsparung von Energie und Zeit führt.

4

Aufgrund der großen Plastizität und somit hoher Stabilität gegenüber mechanischen Eigenschaften ist das Coatingmaterial ideal geeignet, um arzneistoffhaltige Formlinge geschmacksmaskierend zu coaten und anschließend zu tablettieren ohne, dass es zu

5 Beschädigungen des Überzuges kommt.

Das beschriebene Coatingmaterial weist sowohl während des Sprühprozesses als auch während der weiteren Verarbeitung keine Klebrigkeit auf. Die verpressten, gecoateten Partikel zerfallen bei
10 dem Kauvorgang bzw. bei Zufuhr von Flüssigkeit wieder in die Primärpartikel.

Die weitaus bessere Elastizität des Coatings gegenüber Ethylcellulose oder anderen vorher beschriebenen Produkten ist bei
15 starken mechanischen Belastungen der gecoateten Partikel von Vorteil. Durch die hohe Flexibilität des Überzuges kommt es weder während des Pressvorgangs noch bei dem Kauvorgang der Tablette zu Rißbildungen, durch die während der Mundpassage Wirkstoff diffundiert und einen bitteren Geschmack entstehen läßt.

20 Obwohl Polyvinylacetat wasserunlöslich ist, kann es leicht quellen und Wasser permeieren lassen. Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber anderen lipophilen Coatingpolymeren, die kaum Wasser permeieren lassen und so die Wirkstofffreisetzung stark
25 verzögern. Die erfindungsgemäßen Coatingzubereitungen ermöglichen eine starke Geschmacksmaskierung bei dennoch sehr schneller Wirkstofffreisetzung.

Das in der vorliegenden Erfindung beschriebene Coatingmaterial
30 weist sowohl während des Sprühprozesses als auch während der weiteren Verarbeitung keine Klebrigkeit auf. Dadurch ist ein reproduzierbares Coating der Partikel ohne Zwillings- bzw. Mehrlingsbildung während des Sprühprozesses möglich. Polyvinylacetat zeigt ein ausgezeichnetes Spreitungsverhalten und haftet sehr gut
35 auf dem Kern. Die Weiterverarbeitung der gecoateten Formlinge ist möglich, ohne dass es durch Adhesion zu Dosierungsschwankungen bzw. Problemen bei der Gleichförmigkeit des Gehaltes kommt. Trotz anschließender Verpressung der gecoateten Partikel, zerfallen diese bei dem Kauvorgang bzw. bei Zufuhr von Flüssigkeit in die
40 Primärpartikel und zeigen somit die Vorteile einer multiple unit dosage form auf.

Das eingesetzte Polyvinylacetat ist kompatibel mit löslichen und unlöslichen hydrophilen Polymeren, und bildet einen äußerst
45 stabilen Sprühansatz.

5

Diese Sprühsuspension wird zum Überziehen arzneistoffhaltiger Formlinge eingesetzt, wobei die Geschmacksmaskierung und die Geschwindigkeit der Freisetzung durch das Verhältnis von Polyvinylacetatdispersion und hydrophilem Zusatzstoff eingestellt werden können.

Die gecoateten Partikel werden anschließend mit weiteren üblichen Tablettierhilfsstoffen verpresst. Aufgrund der hohen mechanischen Stabilität des Coatings kommt es weder durch das Tablettieren noch durch den Kautvorgang zu Beschädigungen, die die gewünschte Funktion beeinträchtigen. Durch den Kautvorgang bzw. die Zufuhr von Flüssigkeit werden die Primärpartikel wieder erhalten.

Da durch das intakte Coating eine optimale Geschmacksmaskierung erzielt wird, kann der Zusatz von Aromastoffen und Süßungsmitteln in der Kautablette oft reduziert werden.

Sobald die Tablette zerkaut und die gecoateten Partikel geschluckt werden, wird der Wirkstoff entweder durch Permeation durch das Coating oder durch Herauslösen des hydrophilen Anteils aus der Umhüllung freigesetzt.

Polyvinylacetat weist keine geladenen oder ionisierbaren Gruppen auf. Es ist unlöslich in Wasser und somit für die Herstellung von Retardformulierungen mit pH-unabhängiger Wirkstofffreisetzung geeignet.

Durch Zusatz an hydrophilen Stoffen wird überraschenderweise eine ausgezeichnete Geschmacksmaskierung bei gleichzeitig schneller Wirkstofffreisetzung erzielt.

Bei der Verwendung des Coatingmaterials zur Geschmacksmaskierung von Arzneistoffen bestimmt der hydrophile Anteil die Zeitdauer der geschmacksmaskierenden Wirkung in der Mundpassage. Der hydrophile Anteil bestimmt die Permeabilität des Films. Aus diesem Grund wird eine aus mit reinem Polyvinylacetat gecoateten Partikel hergestellte Kautablette eine hervorragende Geschmacksmaskierung erzielen, jedoch den Wirkstoff nach dem Schlucken nicht schnell genug freisetzen.

Durch hydrophile Zusätze kann die Freisetzung beschleunigt werden unter gleichzeitiger Beibehaltung der ausgezeichneten Geschmacksmaskierung.

Der Anteil des hydrophilen Zusatzes muss gewährleisten, daß eine gute Geschmacksmaskierung vorhanden ist während die Tablette im Mund zerkaut wird, des weiteren sollte nach dem Schluckvorgang

6

eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffes erfolgen. Das Verhältnis von Polyvinylacetat zu hydrophilem Zusatz liegt zwischen 1 : 0,1 bis 1 : 0,75 bevorzugt zwischen 1 : 0,2 bis 1 : 0,5.

- 5 Als hydrophile Zusatzstoffe werden in der Regel filmbildende wasserlösliche Polymere, wasserunlösliche aber quellende Polymere oder feinteilige Puderungsmittel eingesetzt.

Als wasserlösliche filmbildende Polymere können Poly(vinyl-lactame), Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-copolymere, Polyvinylalkohole oder Cellulosederivate verwendet werden. Beispiele sind Povidon, Copovidon, Polyvinylalkohol, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose.

- 15 Die wasserunlöslichen aber quellenden Polymere umfassen quervernetzte Polyvinylpyrrolidone, quervernetzte Cellulose bzw. Cellulosederivate oder quervernetzte Stärke bzw. Stärkederivate. Beispiele hierfür sind Crospovidon, Croscarmellose und quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke.

20

Als Puderungsmittel können hochdisperse Kieselsäuren, feinteilige Stärken oder Cellulosen oder feinteilige Salze der Phosphorsäure verwendet werden. Es ist häufig vorteilhaft, Stoffe aus den genannten Gruppen miteinander zu kombinieren.

25

Der Sprühzubereitung können weitere übliche Bestandteile zugesetzt werden. Dazu gehören Weichmacher um die Flexibilität des Überzuges einzustellen. Geeignete Weichmacher für Polyvinylacetat sind z.B. Propylenglykol, Triacetin, Triethylcitrat, Acetyltri-

- 30 butylcitrat, Polyethylenglykole, Pyrrolidon. Weitere Bestandteile sind Antiklebmittel, wie z.B. Talkum oder Glycerolmonostearat, Farbstoffe, wie z.B. Eisenoxide oder Chinolingelb, Benetzungsmittel, wie z.B. Natriumlaurylsulfat oder Cremophor RH 40, und Entschäumer, wie z.B. Simethicon.

35

Als physiologisch verträgliche Säuren können z.B. verwendet werden: Sulfonsäure, Pivalinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure,

- 40 Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphtalin-mono- und -disulfonsäure, Laurylschwefelsäure, Butandisulfonsäure.

45

7

Als Basen können beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat verwendet werden.

Der Zusatz von Säure im Filmüberzug kann die Löslichkeit von
5 Arzneistoffen und die Permeation durch den Filmüberzug herabsetzen und auf diese Weise zusätzlich zur Geschmacksmaskierung beitragen.

Die Herstellung des Coatings kann im Gegensatz zu den in anderen
10 Patenten aufgeführten Formulierungen auch auf wässriger Basis erfolgen. Die Polyvinylacetatdispersion wird ohne organische Lösungsmittel hergestellt. Die hydrophilen Zusätze werden zuerst in Wasser gelöst bzw. suspendiert und anschließend in die Polyvinylacetatdispersion eingearbeitet. Die so hergestellte Sprüh-
15 suspension besitzt einen hohen Feststoffanteil, was zu einer kürzeren Prozesszeit und somit zu einer Einsparung von Energie und Zeit führt. Bei wasserempfindlichen Wirkstoffen ist Polyvinylacetat als organische Lösung einsetzbar, wobei Methanol oder Aceton als Lösungsmittel dienen.

20

Für das geschmacksmaskierende Coating können sowohl pulverige Substanzen als auch Granulate, Pellets, Kristalle sowie Tabletten eingesetzt werden. Um eine optimale Geschmacksmaskierung und auch eine schnelle Freisetzung nach dem Schluckvorgang zu erzielen,
25 können auch Wirkstoffpellets mit einem hohen Anteil an Sprengmittel hergestellt werden. Die verdichtete, runde Form sowie die glatte Oberfläche der Pellets ermöglichen einen gleichmäßigen, intakten Filmüberzug, so dass die Geschmacksmaskierung während des Kauvorgangs gewährleistet ist. Das gegebenenfalls in die
30 Pellets eingearbeitete Sprengmittel sorgt anschließend für einen schnellen Zerfall der Partikel und somit für eine zügige Freisetzung des Wirkstoffs. Durch diese Kombination wird eine optimale Geschmacksmaskierung in der Mundpassage und eine schnelle Freisetzung im Magen erreicht.

35

Durch den Zusatz einer physiologisch verträglichen Säure oder Base kann durch die Bildung einer schwerer löslichen Form des Arzneistoffes bei Zutritt von Wasser die Geschmacksmaskierung verstärkt werden. Die schwerer lösliche Form kann dabei die freie
40 Arzneistoffbase oder -säure sein oder aber ein schwerer lösliches Salz davon.

Die Herstellung der verdichteten Formlinge aus pulverigen Substanzen erfolgt mittels Granulation vorzugsweise im High-
45 shear Mixer, Rotorgranulation oder Extrusion. Zur Ausrundung und Glättung der Oberfläche können die Formlinge im Spheronizer ausgerundet werden. Für die spätere Verpressung der gecoateten Form-

8

linge ist eine hohe Dichte und eine möglichst runde Form von entscheidender Bedeutung, denn Formlinge mit hoher Porosität und ungleichmäßiger Form werden so stark verformt, daß der Filmüberzug in Mitleidenschaft gezogen wird.

5

- Die Pellets setzen sich aus 30 bis 98 %, vorzugsweise 50 bis 98 % Wirkstoff, aus 2 bis 70 %, vorzugsweise 2 bis 30 % Bindemittel, aus 0 bis 5 %, vorzugsweise 0,1 bis 1 % Emulgator und gegebenenfalls aus 2 bis 30 %, vorzugsweise 2 bis 15 % Sprengmittel, zusammen sowie gegebenenfalls 0 bis 30 %, vorzugsweise 0 bis 20 % einer physiologisch verträglichen Säure oder Base. Die Angaben beziehen sich auf Gew.-%-Angaben.

- Unter Wirkstoffen, die eine Geschmacksmaskierung erforderlich machen, versteht man beispielsweise Acetaminophen, Ibuprofen, Naproxen, Chlorpheniramin, Dextromethorphan, Acetylsalicylsäure, Loperamid, Pseudoephedrin, Diphenhydramin, Famotidin, Cimetidin, Ranitidin, Nizatidin, Salze oder auch Gemische davon.

- Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Polymers zur Geschmacksmaskierung von Ibuprofen und Acetaminophen.

- Bindemittel können sein Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Maltodextrin. Als Emulgatoren können Polyethoxylate einer Fettsäure, eines pflanzlichen Öles, eines Fettalkoholes oder einer Sorbitanfettsäureverbindung eingesetzt werden. Salze von Alkylsulfonaten, wie z.B. Natriumlaurylsulfat sind ebenfalls geeignet. Sprengmittel können sein, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Croscarmellose oder quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke.

- Zur Herstellung der gecoateten Partikel im Wirbelbett können sowohl das Top spray- als auch das Bottom spray- (Wurster) Verfahren oder Verfahren mit rotierendem Fließbett angewendet werden. Diese Verfahren werden sowohl in "Überzogene Darreichungsformen" herausgegeben von der wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart als auch in "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms" veröffentlicht von Marcel Dekker, Inc.: Coated Pharmaceutical Dosage Forms, CRC Press, Medpharm Scientific Publishers Stuttgart 1998, Pharmaceutical Coating Technology ed. by G. Cole, Taylor and Francis Ltd. 1995, Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker 1997, beschrieben. Die Sprühsuspension wird auf das vorgewärmte, wirbelnde Gut kontinuierlich aufgesprüht. Des weiteren ist ein Coating der Partikel sowohl im Hüttlin Kugelcoater als auch im Rotogranulator möglich.

9

Zur Erreichung einer Geschmacksmaskierung ist abhängig von der Partikelgröße und -form eine Auftragsmenge von 5 bis 25 Gew.-% notwendig. Die Größe der gewünschten Tablettenform spielt ebenfalls eine Rolle. Kleinere Tabletten werden ohne Zerkauen
5 geschluckt und benötigen somit eine dünnere Coatingschicht als hochdosierte Tabletten, die durch Zerkauen zerkleinert werden und somit länger im Mund verweilen. Die exakte Auftragsmenge muss für jeden Wirkstoff experimentell ermittelt werden.

- 10 Für Kautabletten sollten Formlinge mit einer mittleren Teilchengröße kleiner 1,0 mm vorzugsweise kleiner 0,5 mm eingesetzt werden, da hierbei die Gefahr eines Zerkauens geringer ist.

- Die Tablettierung der überzogenen Formlinge zu Kautabletten
15 erfolgt mit den üblichen Direkttablettierhilfsstoffen wie z.B. Ludipress, Ludipress LCE, Sorbitol, Mannitol, Dextrose, Saccharose, Isomalt, mikrokristalline Cellulose. Wie üblich können auch Trockenbindemittel, Fließregulierungsmittel, Sprengmittel und Gleitmittel eingesetzt werden.

- 20 Durch die Verwendung einer physiologischen Säure oder Base in der Tablettiermischung kann die Geschmacksmaskierung weiter verstärkt werden. Durch diese Zusätze wird beim Zerkauen der Tablette der pH-Wert des Speichels so eingestellt, daß eine niedrige Löslich-
25 keit des Arzneistoffes im Speichel resultiert. Es gelangt dadurch noch weniger Arzneistoff an die Schleimhaut, z.B. kann durch Verwendung von Citronensäure oder Weinsäure die Löslichkeit von Ibuprofen im Speichel erheblich reduziert werden.

- 30 Der für die Geschmacksmaskierung entwickelte Filmüberzug ist ebenfalls anwendbar, um z.B. zwei Wirkstoffe in einer Darreichungsform zu isolieren, die Unverträglichkeiten aufweisen.

- In besonderen Fällen kann ein zweischichtiger Überzug sinnvoll
35 sein. Dazu wird direkt auf den Kern eine erste Schicht mit einem höheren Anteil an hydrophilem Zusatz gesprüht und anschließend eine zweite mit reduziertem Anteil an hydrophilem Zusatz, im Extremfall sogar ohne hydrophilen Zusatz. Dadurch kann die gesamte Coatingmenge unter Beibehaltung der Geschmacksmaskierung
40 verringert werden.

In den nachfolgenden Beispielen wird die Herstellung und Verwendung des erfindungsgemäßen Coatings näher erläutert.

10

Beispiele

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele sind auf den Labormaßstab bezogen. Die angewendeten Coatingverfahren entsprechen dem Stand
5 der Technik und werden in Fachbüchern wie z.B. "Überzogene Darreichungsformen" herausgegeben von der wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart als auch in "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms" veröffentlicht von Marcel Dekker, Inc. beschrieben. Das angegebene Verhältnis der
10 eingesetzten Komponenten a : b : c bezieht sich auf Feststoffe.

Die eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe werden anschließend beschrieben:

- 15 • Acetaminophen-Granulat, Fa. Knoll AG, Ludwigshafen, Deutschland
- Acetaminophen-Kristalle, Fa. Knoll AG, Ludwigshafen, Deutschland
- Ibuprofen 25, Fa. Knoll AG, Ludwigshafen, Deutschland
- 20 • Acetylsalicylsäure-Kristalle, Fa.
- Kollicoat SR 30 D, BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
- Kollidon SR, BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
- Kollidon 30, BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
- Kollidon 90F, BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
- 25 • Cremophor RH 40, BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
- Propylenglykol, BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
- Avicel PH 105, Lehmann & Voss, Hamburg, Deutschland
- Pharmacoat 603, Shin-Etsu, Tokyo, Japan
- Aerosil, Degussa-Hüls AG, Frankfurt am Main, Deutschland

30

Herstellung gecoateter Formlinge mittels wässriger Sprüh-suspension

- Die festen Bestandteile der Sprühformulierung werden in Wasser
35 gelöst. Der Weichmacher wird in die Polymerlösung eingebracht und suspendiert. Diese Weichmacherlösung wird unter Rühren in die wässrige Polyvinylacetatdispersion eingetragen. Die Sprüh-suspension ist ohne weitere Standzeiten sofort einsetzbar. Die Herstellung der gecoateten Partikel erfolgt zum einen in der
40 Wirbelschicht, wobei sowohl das Top spray- als auch das Bottom spray- (Wurster) Verfahren angewendet werden können als auch in Geräten mit rotierendem Fließbett wie dem Hüttlin Kugelcoater oder dem CF-Coater.

45

11

Die Sprühsuspension wird auf das vorgewärmte, wirbelnde Gut kontinuierlich aufgesprüht. Die Einstellung der Parameter ist den jeweiligen Beispieltabellen zu entnehmen. Ein Curing der gecoateten Partikel ist üblicherweise nicht notwendig, kann aber in besonderen Fällen die Geschmacksmaskierung verbessern.

Beispiel 1

10	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Top spray		
15	Kollicoat SR 30 D	41,65	109,34	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylen-glykol	1,25	3,28	Acetaminophen-Granulat		Ablufttemperatur [%]	35-40
	Kollidon 30	6,25	16,41	Verhältnis a:b:c	1:0,5:0,1	Sprühdruk [bar]	1,2
	VE-Wasser	50,85	133,47	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3-5
	Summe	100,0	262,5	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtroknung [°C, min]	45°C, 3

Beispiel 2

25	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Top spray		
30	Kollicoat SR 30 D	49,38	129,63	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylen-glykol	1,48	3,89	Acetaminophen-Granulat		Ablufttemperatur [%]	35-40
	Mowiolo 4/88	3,70	9,72	Verhältnis a:b:c	1:0,25:0,1	Sprühdruk [bar]	1,2
	VE-Wasser	45,44	119,26	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3-5
	Summe	100,0	262,5	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtroknung [°C, min]	45°C, 3

Mowiolo 4/88 wird unter Erhitzen gelöst. Die weitere Verarbeitung nach Abkühlung des Produkts entspricht der obigen Beschreibung.

12

Beispiel 3

5	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Top spray		
10	Kollicoat SR 30 D	51,28	134,62	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylen-glykol	1,54	4,04	Acetaminophen-Granulat		Ablufttemperatur [%]	35-40
10	Aerosil	3,08	8,08	Verhältnis a:b:c	1:0,2:0,1	Sprühdruck [bar]	1,2
	VE-Wasser	44,10	115,76	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3-5
	Summe	100,0	262,5	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3

15 Beispiel 4

20	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Top spray		
25	Kollicoat SR 30 D	49,38	129,63	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylen-glykol	1,48	3,89	Acetaminophen-Granulat		Ablufttemperatur [%]	35-40
25	Avicel PH 105	3,70	9,72	Verhältnis a:b:c	1:0,25:0,1	Sprühdruck [bar]	1,2
	VE-Wasser	45,44	119,26	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3-5
	Summe	100,0	262,5	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3

30 Beispiel 5

35	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Top spray		
40	Kollicoat SR 30 D	49,38	129,63	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylen-glykol	1,48	3,89	Acetaminophen-Granulat		Ablufttemperatur [%]	35-40
40	Kollidon CL-M	3,70	9,72	Verhältnis a:b:c	1:0,25:0,1	Sprühdruck [bar]	1,2
	VE-Wasser	45,44	119,26	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3-5
	Summe	100,0	262,5	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3

45

13

Beispiel 6

5	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Top spray		
10	Kollicoat SR 30 D	41,65	109,34	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylen-glykol	1,25	3,28	Acetaminophen-Kristalle		Ablufttemperatur [%]	35-40
10	Kollidon 90 F	6,25	16,41	Verhältnis a:b:c	1:0,5:0,1	Sprühdruck [bar]	1,2
	VE-Wasser	50,85	133,47	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3-5
	Summe	100,0	262,5	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3

15 Beispiel 7

20	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Bottom spray		
25	Kollicoat SR 30 D	49,38	129,63	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylen-glykol	1,48	3,89	Ibuprofen-Mikropellets		Ablufttemperatur [%]	35-40
25	Kollidon 30	3,70	9,72	Verhältnis a:b:c	1:0,25:0,1	Sprühdruck [bar]	1,2
	VE-Wasser	45,44	119,26	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3-5
	Summe	100,0	262,5	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3

30 Beispiel 8

35	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Bottom spray		
40	Kollicoat SR 30 D	47,62	125,00	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylen-glykol	1,43	3,75	Ibuprofen-Mikropellets		Ablufttemperatur [%]	35-40
40	Kollidon 30	0,71	1,86	Verhältnis a:b:c	1:0,25:0,1	Sprühdruck [bar]	1,2
	Avicel PH 105	3,57	9,37	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3-5
	VE-Wasser	46,67	122,59	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3
	Summe	100,0	262,5				

Beispiel 9

5	Zusammensetzung, Coating 1			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Bottom spray		
10	Kollicoat SR 30 D	41,67	109,38	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylen-glykol	1,25	3,28	Ibuprofen-Mikropellets		Ablufttemperatur [%]	35-40
15	Kollidon 30	6,25	16,41	Verhältnis a:b:c	1:0,25:0,1	Sprühdruck [bar]	1,2
	VE-Wasser	50,83	133,43	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3-5
20	Summe	100,0	262,5	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3
	Zusammensetzung, Coating 2			Verfahrensparameter			
25		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Bottom spray		
	Kollicoat SR 30 D	49,38	17,28	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
30	Propylen-glykol	1,48	0,52	Ibuprofen-Mikropellets		Ablufttemperatur [%]	35-40
	Kollidon 30	3,70	1,30	Verhältnis a:b:c	1:0,25:0,1	Sprühdruck [bar]	1,2
35	VE-Wasser	45,44	15,9	Auftragsmenge [%]	2	Sprührate [g/min]	3-5
	Summe	100,0	35,0	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	20	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3

Bei allen Beispielen war kein bitterer oder schlechter Geschmack des Arzneistoffes festzustellen.

30 Herstellung gecoateter Formlinge mittels organischer Sprühsuspension

Die festen Bestandteile der Sprühformulierung werden in Aceton bzw. Methanol gelöst. Der Weichmacher wird in die Polymerlösung eingebracht und suspendiert. Die Sprühsuspension ist ohne weitere Standzeiten sofort einsetzbar. Die Herstellung der gecoateten Partikel erfolgt zum einen in der Wirbelschicht, wobei sowohl das Top spray- als auch das Bottom spray- (Wurster) Verfahren angewendet werden können als auch im Hüttlin Kugelcoater.

Die Sprühsuspension wird auf das vorgewärmte, wirbelnde Gut kontinuierlich aufgesprüht. Die Einstellung der Parameter ist den jeweiligen Beispieltabellen zu entnehmen. Ein Curing der gecoateten Partikel ist nicht notwendig, eine Nachtrocknung ist empfehlenswert um Restbestandteile des organischen Lösungsmittels restlos zu entfernen.

15

Beispiel 10

5	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Bottom spray		
10	Kollidon SR	9,35	32,81	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylenglykol	0,95	3,28	Ibuprofen-Mikropellets		Ablufttemperatur [%]	35–40
10	Kollidon 30	4,70	16,41	Verhältnis a:b:c	1:0,5:0,1	Sprühdruk [bar]	1,2
	Aceton	85,0	297,5	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	5–7
	Summe	100,0	350,0	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	15	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3

15

Beispiel 11

20	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Top spray		
20	Kollidon SR	11,11	38,89	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylenglykol	1,11	3,89	Acetaminophen-Granulat		Ablufttemperatur [%]	35–40
25	Avicel PH 105	2,78	9,72	Verhältnis a:b:c	1:0,25:0,1	Sprühdruk [bar]	1,2
	Methanol	85,0	297,5	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	5–7
	Summe	100,0	350,0	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	15	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3

30 Es konnte kein bitterer oder schlechter Geschmack des Arzneistoffes festgestellt werden.

Beispiel 12

35	Zusammensetzung			Verfahrensparameter			
		[%]	[g]	Gerät	Aeromatic, Strea 1, Top spray		
40	Kollicoat SR 30 D	9,35	32,81	Einwaage Partikel [g]	350	Zulufttemperatur [%]	60
	Propylenglykol	0,95	3,28	Acetylsalicylsäure-Kristalle		Ablufttemperatur [%]	35–40
45	Kollidon 30	4,70	16,41	Verhältnis a:b:c	1:0,5:0,1	Sprühdruk [bar]	1,2
	VE-Wasser	85,0	297,5	Auftragsmenge [%]	15	Sprührate [g/min]	3–5
	Summe	100,0	350,0	Feststoffgehalt d. Sprühansatzes [%]	15	Nachtrocknung [°C, min]	45°C, 3

16

Herstellung von Kautabletten

Die abgewogenen Pulverbestandteile werden über ein Sieb mit der Maschenweite 0,8 mm gegeben und anschließend im Turbula Mischer 5 10min gemischt. Die Tablettierparameter werden so eingestellt, dass eine ausreichende Bruchfestigkeit bei einem Abrieb <1 % erreicht wird.

10	Zusammensetzung			Verfahrensparameter	
		[%]	[g]	Gerät	Tablettenpresse Korsch EKO
	Granulat gecoatet	40,0	600,0	Stempelform:	16mm biplan mit Facette
	Ludipress LCE	59,5	892,5	Bruchfestigkeit [N]	50-80N
	Magnesiumstearat	0,5	7,5		
15	Summe	100,0	1500,0		

Bei der Einnahme der Tabletten war kein bitterer oder schlechter Geschmack festzustellen.

20

25

30

35

40

45

Verwendung eines Filmüberzuges als geschmacksmaskierendes Coating von pharmazeutischen Darreichungsformen

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Filmüberzuges bestehend aus

- 10 a) Polyvinylacetat
b) hydrophilen Zusätzen
c) weiteren, üblichen Coatingbestandteilen
d) sowie gegebenenfalls einer physiologisch verträglichen Säure
- 15 als geschmacksmaskierendes Coating für pharmazeutische Darreichungsformen, sowie ein Verfahren zur Herstellung solcher Darreichungsformen.

20

25

30

35

40

45